

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: UN COMPLEJO DE METABOLITO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II E INHIBIDOR DE NEP EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA
Solicitante: SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD
Exp. No.: NC2022/0004910
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 11.946 de 2025

Jesús M. Méndez Bermúdez, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD, por medio del presente escrito, presento respuesta al requerimiento en el mismo orden planteado por su Despacho.

1. MODIFICACIÓN A LAS REIVINDICACIONES

Se modifica el capítulo reivindicatorio de la siguiente manera:

Reivindicación 1 (nueva): se ha redactado especificando detalles de la composición.

Las anteriores Reivindicaciones 5, 7, 8, 9, 10 fueron eliminadas.

Reivindicación 5 (nuevas): corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6.

La numeración y dependencia correspondiente fue corregida de acuerdo con los cambios mencionados anteriormente.

De acuerdo con lo anterior, las modificaciones realizadas cumplen con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486.

2. CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

2.1 a) El Despacho argumenta que la reivindicación 1 no es clara, debido a la expresión “en la preparación de un fármaco o medicamento para la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida” presente en el preámbulo, lo cual es indicación al uso. Se sugiere se modifique o retire la expresión al uso de la fórmula reclamada.

b) Se ha modificado la reivindicación 1 redactando el preámbulo para indicar la composición del complejo como la parte caracterizante.

2.2 a) El Despacho argumenta que el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones (reiv. 5 a 10). Se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características estructurales esenciales del complejo que se desea proteger (por ejemplo, proporciones a:b, naturaleza del ion metálico, hidratos, etc.).

b) Se ha modificado el capítulo reivindicatorio en respuesta a la objeción presentada en virtud del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. La reivindicación 2 se eliminó.

3.3 a) El Despacho argumenta que las reivindicaciones 2 a 10 no se encuentran redactadas de forma adecuada, ya que no contienen el preámbulo que haga referencia expresa a la reivindicación precedente. Se sugiere que el preámbulo sea modificado para

que incluya fórmulas del tipo: “El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por...”, con el fin de asegurar la correcta interpretación de la dependencia..

b) Las reivindicaciones 1 a 4 se han modificado. Las unidades estructurales del complejo en la reivindicación 1 se han modificado para que digan “, donde $a:b = 1:1$; x es 1,5; A se refiere al agua; y n es 2 o 2,5”, e incluyen todas las características estructurales esenciales. Las reivindicaciones 5, 7-10 se han eliminado.

Tras las modificaciones, las reivindicaciones 1 a 4 son claras y pueden respaldarse con la memoria descriptiva.

Las reivindicaciones 2 a 5 incluyen un texto como: “El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque...”

3.4 a) El Despacho argumenta que la reivindicación 1, no está debidamente sustentada en la descripción porque la definición de A en la fórmula del complejo ($aEXP3174 \cdot bAHU377$) $\cdot x$ $Ca \cdot nA$ se refiere a agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, metil-tert-butil éter, acetonitrilo, tolueno y diclorometano y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, o hagan parte del complejo evaluado, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

b) La definición de A en la reivindicación 1 se ha restringido de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

3.1. NOVEDAD

i) a) El Despacho considera que D1 (MX2018008531 “ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST METABOLITE AND NEP INHIBITOR COMPOSITE, AND PREPARATION METHOD

THEREOF”) es el documento más cercano a la invención reivindicada, ya que divulga un compuesto supramolecular que comprende un compuesto bloqueador del receptor de angiotensina II (AT1), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi) y un catión farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además un método para preparar el compuesto y una aplicación del compuesto para preparar un producto farmacéutico para tratar la insuficiencia cardíaca (Resumen, reivindicación 1, Descripción pág. 4 y 26).

Por lo tanto, el Despacho concluye que de acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

b) La presente solicitud recae sobre una composición farmacéutica estructuralmente caracterizada, cuya configuración físico-química específica genera un efecto técnico diferenciado y no predecible respecto del estado de la técnica representado por D1.

La composición reivindicada comprende un complejo de un metabolito antagonista del receptor de angiotensina II (EXP3174) y un inhibidor de neprilisina (AHU377) en proporciones definidas (a:b), con un ion metálico Ca^{2+} y solventes controlados, obtenida bajo condiciones de síntesis específicas que permiten alcanzar una estabilidad y biodisponibilidad superiores y una respuesta terapéutica significativamente distinta frente a composiciones previas.

Dicho complejo es útil para la preparación de un fármaco o medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. D1 no describe dicha aplicación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada es novedosa.

Si bien D1 describe un complejo supramolecular entre EXP3174 y AHU377, este documento, no enseña ni sugiere que configuraciones particulares de la composición conduzcan a diferencias sustanciales en su comportamiento farmacodinámico. Emplea un modelo general de insuficiencia cardíaca, sin proporcionar información técnica que

relacione proporciones específicas del complejo con subpoblaciones clínicas o efectos diferenciados. No describe una formulación con las características técnicas precisas y condiciones de obtención que se reivindican en la presente solicitud.

Por el contrario, la invención objeto de examen delimita de manera clara y técnica la configuración estructural de la composición, y aporta evidencia experimental que demuestra un comportamiento terapéutico diferenciado frente a formulaciones conocidas.

Esta selección técnica, sustentada en parámetros estructurales definidos y efectos medibles, no está anticipada en D1.

El solicitante considera que la reivindicación 1 modificada implica también una actividad inventiva por las siguientes razones:

Es bien sabido por los expertos en la materia que la insuficiencia cardíaca generalmente incluye: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFE, FEVI < 40 %), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp, FEVI ≥ 50 %) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (ICFEmr, FEVI 40 %-49 %) (también conocida como FE intermedia). Estos diferentes tipos de insuficiencia cardíaca se distinguen por el nivel de FEVI que se muestra en la Fig. 1 y, por lo tanto, los enfoques terapéuticos también difieren en consecuencia.

Table 1 Classification and Diagnostic Criteria of Heart Failure

Diagnostic criteria	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Symptoms and/or signs	Symptoms and/or signs	Symptoms and/or signs
2	LVEF<40%	LVEF 40%-49%	LVEF≥50%
3		Elevated natriuretic peptide, and meeting at least one of the following: (1) left ventricular hypertrophy and/or left atrial enlargement, (2) abnormal diastolic function	Elevated natriuretic peptide, and meeting at least one of the following: (1) left ventricular hypertrophy and/or left atrial enlargement, (2) abnormal diastolic function
Remarks	Randomized clinical trials mainly include such patients, and effective treatments have been confirmed.	The clinical characteristics, pathophysiology, treatment and prognosis of such patients remain unclear. Listing this group separately will facilitate the conduct of related studies.	It is necessary to exclude that patient's symptoms are caused by non-heart diseases. Effective treatment remains unclear.

Note: HFrEF is heart failure with reduced ejection fraction, HFmrEF is heart failure with mid-range ejection fraction, HFpEF is heart failure with preserved ejection fraction, and LVEF is left ventricular ejection fraction; elevated natriuretic peptide is defined as a B-type natriuretic peptide (BNP) >35 ng/L and/or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) > 125 ng/L; for measures of abnormal diastolic function, see the Transthoracic Echocardiogram section in the diagnosis and evaluation of heart failure.

Fig. 1

Si bien tanto la presente solicitud como la del estudio D1 involucran un complejo compuesto por un metabolito antagonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la neprilisina (NEP), existen diferencias significativas en sus usos previstos y en los modelos animales utilizados para demostrar la eficacia:

En el estudio D1, el complejo se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero no se especifica si se trata de IC-FEr, IC-FEp o IC-FEm. Los datos experimentales del estudio D1 se centran más en los efectos terapéuticos generales del complejo en la insuficiencia cardíaca. Por el contrario, la presente solicitud limita expresamente el uso del

complejo al tratamiento de la IC-FEr (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida), un subgrupo de insuficiencia cardíaca diferente de la IC-FEp.

El solicitante ha demostrado, mediante los Ejemplos 2 y 3, utilizando un modelo canino de IC-FEr, que el complejo presenta efectos terapéuticos crónicos superiores a largo plazo en la IC-FEr. D1 no proporciona ninguna orientación técnica ni enseñanza relacionada al respecto.

Respecto al resultado del tratamiento con el complejo reivindicado en el grupo de pacientes con fracción de eyección preservada, se remite al Despacho a la Tabla 4. Esta tabla muestra que, tras el tratamiento con el complejo de la invención, la FEVI de los perros (con fracción de eyección preservada) aumentó de 51,80 a 58,04, mientras que el tratamiento con LCZ696 puede aumentar la FEVI de los perros a 57,98, y el tratamiento con la mezcla física de sal de calcio de sacubitrilo EXP3174+ la aumentó a 55,18. Los efectos terapéuticos de estos tres compuestos/composiciones diferentes en perros con fracción de eyección preservada son similares.

Al comparar los resultados de las Tablas 2 y 4, se observa que el complejo de la presente invención puede mejorar la FEVI en perros con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de 35,82 a 51,87 (lo que representa una mejora de 16,05), mientras que en perros con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada la mejora es de tan solo 51,80 a 58,04 (la mejora es de tan solo 6,24).

Por lo tanto, los datos experimentales de la presente invención muestran que el tratamiento del subgrupo seleccionado (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida) con el complejo reivindicado es más del doble de eficaz que el tratamiento del otro grupo de pacientes (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada).

Además, el complejo de la reivindicación 1 de la presente invención tiene un efecto terapéutico mejorado en comparación con el complejo LCZ696 ((VALSARTAN•

SACUBITRIL)•3Na•2.5H₂O). En la Tabla 2, se observa que, tras el tratamiento con el complejo de la invención, la FEVI de los perros (con fracción de eyección reducida) aumentó de 35,82 a 51,87, mientras que el tratamiento con LCZ696((VALSARTAN•SACUBITRIL)•3Na•2.5H₂O) solo aumentó la FEVI a 46,45, mientras que el tratamiento con la mezcla física EXP3174+ sal de calcio de sacubitrilo aumentó la FEVI a 46,34. Es evidente que el complejo reivindicado tiene un efecto terapéutico mejorado en comparación con el grupo control positivo.

Para evaluar los efectos terapéuticos sobre la insuficiencia cardíaca, el estudio D1 empleó la ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda para inducir un modelo animal de insuficiencia cardíaca, pero no especificó que se tratara de un modelo de IC-FEr. Esto sugiere que los datos experimentales del estudio D1 podrían no reflejar adecuadamente el rendimiento del complejo en el contexto específico de la IC-FEr.

A través de este modelo, el solicitante observó que el complejo mostró una mejora significativamente mayor de la FEVI en el modelo de IC-FEr en comparación con el modelo de IC-FEp, lo que indica que el complejo posee una ventaja selectiva específica en el tratamiento de la IC-FEr, lo que lo convierte en una opción terapéutica más adecuada para esta enfermedad. Este efecto específico no se reveló en el modelo D1, lo que resalta la actividad inventiva de la presente solicitud.

No existe razón aparente en la técnica aplicada para modificar estas referencias e incluir toda la materia expuesta en la reivindicación 1, y la reivindicación 1 de la presente solicitud implica actividad inventiva.

c) Las reivindicaciones 2-5, que dependen directamente de la reivindicación 1, o que presentan características técnicas distintivas específicas iguales o correspondientes, también deberían ser admisibles en consecuencia, al menos por las razones expuestas previamente con respecto a su respectiva reivindicación 1 independiente.

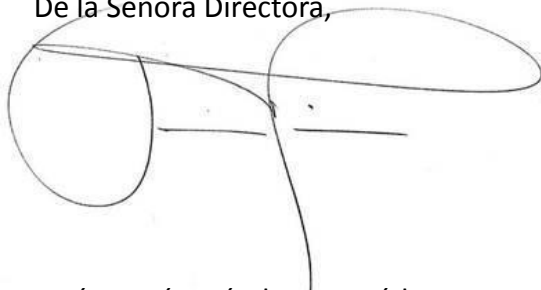
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de modificación a capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Carrera 7 No. 113-43 Oficina 806 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



Jesús María Méndez Bermúdez

C.C. No. 13.491.525

T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

Reivindicaciones

1. Un complejo que comprende un metabolito antagonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de NEP para la preparación de un fármaco o medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida, en donde el complejo tiene las unidades estructurales siguientes:



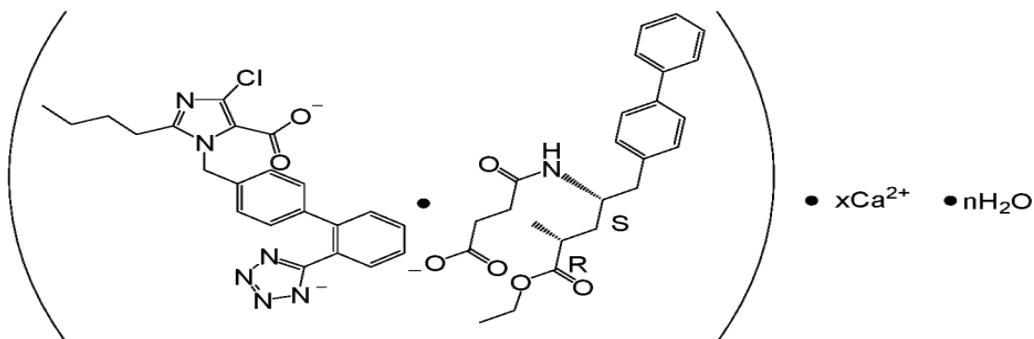
donde $a:b=1:1$; x es 1.5; A se refiere a agua; y n es 2 o 2.5.

2. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que una forma de dosis única del medicamento contiene de 60 mg a 500 mg del complejo.

3. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que una forma de dosis única del medicamento contiene 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 mg del complejo.

4. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el medicamento es una preparación sólida para administración oral, preferentemente un comprimido o cápsula oral.

5. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que tiene las unidades estructurales siguientes:



donde x es 1.5; y n es 2 o 2.5.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0014669

Recibo: 25-196090

Fecha: 23/10/2025

WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS S.A.S.

NI: 830.029.907

Pago PSE No: 1179042

CUS: 1872927551

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2022/0004910

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000